

## MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO – REVISÃO DE LITERATURA

### CUTANEOUS MAST CELL TUMORS – REVIEW

<sup>2</sup>SIMONETTI, F.; <sup>1</sup>SALIBA, R.; <sup>2</sup>CASTRO, L. F. G.; <sup>2</sup>PINHEIRO, G. R.; <sup>2</sup>CAMARGO, B. M.

<sup>1</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

<sup>2</sup>Discente do Curso de Medicina Veterinária – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

#### RESUMO

O mastocitoma é a neoplasia de pele mais comum em cães, sendo que podem se desenvolver em várias localizações. As raças braquicefálicas são as mais atingidas não havendo predisposição sexual. Animais de meia idade a idosos são comumente afetados. Os animais afetados podem apresentar sinais paraneoplásicos. A liberação de heparina por parte dos mastocitomas provoca problemas locais de coagulação que se manifestam como tendência a hemorragias durante a retirada cirúrgica. O diagnóstico é confirmado pelo exame histopatológico utilizando-se a coloração de hematoxilina e eosina (H.E.). O tratamento depende da localização e apresentação do tumor, podendo ser cirúrgico, radioterápico e quimioterápico ou ainda a associação destes. O objetivo do presente trabalho foi de pesquisar o que há de mais recente nos trabalhos publicados, para a realização de futuros estudos.

Palavras-chave: Mastocitoma, Cão, Histopatológico.

#### ABSTRACT

The mast cell tumor is the most common skin neoplasm in dogs, and can develop in several locations. The brachycephalic breeds are the most affected with no sexual predisposition. Animals of middle aged and elderly people are commonly affected. Affected animals may show signs paraneoplastic. The release of heparin by mast cell causing local clotting problems that manifest as a tendency to hemorrhage during surgical excision. The diagnosis is confirmed by histological examination using the hematoxylin and eosin (HE). Treatment depends on the location and presentation of the tumor, which can be surgical, radiotherapy and chemotherapy or a combination thereof. The aim of this study was to research what is most recent of published studies, to conduct further studies.

Keywords: Mast Cell Tumor, Dog, Histopathological.

#### INTRODUÇÃO

O mastocitoma cutâneo canino (MTC) é uma neoplasia de grande importância na clínica de animais de companhia devido sua alta incidência, sendo mais comum em animais de meia idade a idosos, raças braquicefálicas (COUTO, 2007), não evidenciando relatos de predileção sexual. (THAMM; VAIL, 2007).

A etiologia e os eventos moleculares e genéticos que contribuem para a gênese da neoplasia durante o desenvolvimento e progressão ainda não está bem elucidada, porém estudos recentes demonstram anormalidades na proteína p53 e super expressão do *c-kit*. (HAYASHI ; INOUE, 2004; TURIN et al., 2006, WEBSTER, et al., 2007).

Possui comportamento clínico agressivo e dificuldade de excisão cirúrgica com margens seguras. Quando encontrada em regiões como lábios, prepúcio, escroto e regiões mucocutâneas, a neoplasia pode estar associada a uma maior agressividade tumoral. (THAMM; VAIL, 2007).

O envolvimento sistêmico desta neoplasia leva a sinais clínicos como êmese, hematêmese, anorexia, melena e anemia. O MTC geralmente ocorre como nódulos solitários, entretanto, de 10 a 15% dos cães apresentam tumores múltiplos. (LONDON,2003).

Um mastocitoma típico é uma lesão dermoepidérmica, em forma de cúpula, alopecica e eritematosa; entretanto, raramente possui aparência típica. O sinal de Darier, que consiste em eritema e formação de erupção após pequeno traumatismo do tumor é uma característica clínica que pode auxiliar no diagnóstico de um mastocitoma. (NELSON ; COUTO, 200; THAMM E VAIL, 2007). Os cães com MTC podem ser tratados através de procedimentos cirúrgicos, radioterapia, quimioterapia ou com uma combinação destas.

As duas primeiras opções de tratamento são potencialmente curativas, ao passo que a quimioterapia é apenas paliativa (NELSON ; COUTO, 2001). O diagnóstico geralmente é estabelecido através de exame citológico, histopatológico e sinais clínicos. (JOHNSON et al., 2002, RECH et al., 2004).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é vantajosa, pois é um método pouco invasivo, com poucos riscos para o paciente, reduzida agressão ao processo neoplásico e auxilia bastante no diagnóstico desta neoplasia. (GOLDSCHMIDT ; HENDRICK, 2002; ILAVALLE et al, 2003).

Geralmente há relação da citologia com a histopatologia, porém nos mastocitomas indiferenciados (grau III) esta relação nem sempre é possível de ser realizada (ILAVALLE, et al, 2003). A PAAF pode indicar o grau de malignidade, porém a histopatologia é mais indicada para a classificação. (SUEIRO et al., 2002).

Torres Neto (2008) adaptou a classificação histopatológica estabelecida por Partnaik et al. (1984) para o diagnóstico citopatológico. Nessa graduação considera-se a quantidade de grânulos citoplasmáticos e atipia nuclear, onde o grau I é considerado bem diferenciado, ou seja, mastócitos com elevado número de grânulos metacromáticos, núcleo pequeno, arredondado e uniforme; o grau II moderadamente diferenciados, onde apresenta variação de tamanho, forma nuclear e menor quantidade de grânulos; o grau III corresponde a tumores pouco diferenciados, com

variação do núcleo em relação a tamanho e forma, com pouco ou nenhum grânulo citoplasmático, presença de células binucleadas, multinucleadas e figuras de mitoses atípicas também podem ser visualizadas. Para um diagnóstico diferencial e prognóstico acurado, é necessário avaliar o grau histopatológico pelo método de rotina da hematoxilina-eosina (HE), com auxílio de colorações especiais como azul de toluidina e região organizadora nucleolar argirofílica (AgNOR).

O objetivo do presente trabalho foi de pesquisar o que há de mais recente nos trabalhos publicados, para a realização de futuros estudos.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **EPIDEMIOLOGIA**

Os mastocitomas compõem aproximadamente 7 a 20% das neoplasias cutâneas no cão e 15% no gato (BICHARD e SHERDING, 1998). Os MTCs representam aproximadamente 20 a 25% de todas as neoplasias de pele e tecido subcutâneo em cães. É a quarta neoplasia de pele mais comumente encontrada em gatos. (TILLEY; SMITH, 2003).

Ocorre principalmente em cães com idade média entre 8 a 9 anos (VAIL, 1996), e não existe predileção sexual. (SCOTT et al., 1996).

As raças mais predispostas são Boxer, Boston Terrier, Bull Terrier, Labrador Retriever, Fox Terrier, Beagle e Schnauzer. (PATNAIK et al., 1984; VAIL, 1996).

Contudo, recentes levantamentos demonstram que cães sem raça definida e das raças Cocker Spaniel, Pit Bull Terrier e Shar-Pei também são predispostos aos mastocitomas. (MILLER, 1995).

### **CAUSA E PATOGENIA**

Os mastócitos constituem um componente normal do sistema imune e são importantes na resposta inflamatória a um traumatismo tecidual. Os grânulos citoplasmáticos encontrados nos mastócitos contêm substâncias biologicamente ativas (como heparina, histamina, fator ativador de plaquetas, e fator quimiotático). A quantidade e o tipo de grânulos nos mastocitomas dependem do grau de diferenciação. Os tumores bem diferenciados contêm mais heparina do que os tumores indiferenciados, que possuem um teor de histamina mais alto. (BICHARD; SHERDING, 1998).

Histamina e outras substâncias vasoativas liberadas de tumores de mastócitos podem provocar eritema e edema. A histamina pode provocar úlceras gástricas e duodenais. Liberação de heparina aumenta a probabilidade de sangramento (RHODES, 2005). Os MTCs são neoplasias comuns do cão e do gato que emergem dos mastócitos. A causa dessa neoplasia é desconhecida. Nos cães, foram experimentalmente transmitidos usando-se tecidos e extratos livres de células, o que sugere uma causa viral. Entretanto o exame ultra-estrutural dos mastócitos apenas ocasionalmente revelou partículas virais. Teoriza-se que o Boxer e o Boston Terrier possuam oncogêneses transmitidos aos descendentes e combinam-se com uma deficiência geneticamente determinada de vigilância imune para resultar em uma incidência aumentada de mastocitomas nessas raças. (SCOTT et al., 1996).

A causa dessa neoplasia não está completamente elucidada, mas recentemente se indicou que há mutações no ponto do gene *c-kit*, que codifica o domínio justa membrana do receptor tirosina-quinase do *stem cell factor* (SCF), em mastócitos neoplásicos de cães. (REGUERA et al., 2000).

A principal mutação encontrada foi a duplicação que causa fosforilação constitutiva do receptor, sem a necessidade da ligação com SCF. Isso explica o crescimento descontrolado dos tumores e a relação positiva das duplicações com a malignidade do mastocitoma. (ZEMKE et al., 2002).

## **SINAIS CLÍNICOS**

Os MTCs ocorrem em cães com média de 8 anos de idade, raramente são relatados em filhotes. O aspecto clínico do mastocitoma é variável. As lesões podem ser firmes a amolecidas, papulares, nodulares a pedunculadas, de localização dérmica a subcutânea, bem a mal circunscritas, pele corada a eritematosa, hiperpigmentada.

Variam de poucos milímetros a vários centímetros de diâmetro. Algumas lesões podem aparecer como tumefações urticariformes ou áreas difusas de edema e inflamação, lembrando celulite. Algumas neoplasias apresentam aspecto de pena não desenvolvida ou estão ulceradas (SCOTT et al., 1996). A manipulação cutânea dos mastocitomas pode causar desgranulação, resultando em eritema e formação de vergões (Sinal de Darier). (BICHARD; SHERDING, 1998).

Provavelmente a alta prevalência das neoplasias na espécie canina esteja correlacionada com a maior longevidade desses animais. A incidência das

neoplasias se eleva, pois, quanto mais tempo o animal vive, maior é a exposição aos agentes cancerígenos. (FURLANI et al., 2008).

Além disso, em cães com o sistema imune comprometido, como nos animais mais velhos, o câncer pode escapar à vigilância protetora desse sistema, permitindo o desenvolvimento do processo neoplásico. (MODIANO; BREEN, 2007).

## **SINAIS PARANEOPLÁSICOS**

De forma semelhante aos mastócitos normais, os mastócitos neoplásicos apresentam granulações citoplasmáticas com quantidade variável de aminas vasoativas como heparina e histamina. Muitas vezes estas substâncias podem estar aumentadas 25 a 50 vezes em relação a um mastócito típico (ROGERS, 1996). A liberação maciça dessas substâncias pode causar graves efeitos sistêmicos como a ulceração gastrointestinal e coagulopatias. (MACY, 1989).

A liberação das substâncias químicas dos mastócitos também é responsável pelos sinais referidos na doença como hemorragias, inchaço, prurido, vômitos, diarreia e, em casos raros, choque e colapso. (HOSPITAL VETERINÁRIO DO PORTO, 2003).

É importante considerar que em algumas situações estes sinais descritos como paraneoplásicos podem chegar a provocar um quadro mais grave e urgente que o próprio tumor. (MERLO, 2006).

Do ponto de vista clínico, as três conseqüências mais importantes do mastocitoma são: o surgimento de úlceras gastroduodenais, coagulopatias e o retardo nos processos de cicatrização. (LEMARIE et al., 1995).

Assim em 83% dos casos de mastocitomas em caninos, ocorrem úlceras gastroduodenais, localizadas fundamentalmente no fundo gástrico, piloro e porção anterior do duodeno. (LAMARIE et al., 1995; MACY, 1986).

A presença de úlceras pode cursar de forma assintomática e produzir anorexia, vômitos (com ou sem sangue), diarreia, melena e anemia. Quando perfuradas, as úlceras podem produzir peritonite. (ROGERS, 1993).

Em certas ocasiões os sinais clínicos produzidos pelas úlceras gastroduodenais pode ser o primeiro motivo da consulta, visto que os proprietários não relacionam a presença de vômitos ao surgimento de uma massa cutânea que pode ter tido uma evolução lenta e pouco aparente. (O'KEEFE, 1990).

Alterações na coagulação são freqüentemente associadas aos mastocitomas. Raramente aparecem coagulopatias sistêmicas com alterações nos fatores de coagulação (LEMARIE *et al.*, 1995) a não ser que ocorra uma coagulação intravascular disseminada associada ao desenvolvimento do tumor. (MERLO, 2000).

A liberação de heparina por parte dos mastócitos neoplásicos provoca problemas locais de coagulação que se manifestam como tendência a hemorragias durante a retirada cirúrgica. Nesses casos, quando se realiza uma aspiração com agulha fina com finalidade diagnóstica, pode ocorrer sangramento persistente e de difícil controle. (O'KEEFE, 1990).

### **ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS**

RECH *et al.* (2004), concluíram que nos mastocitomas de grau I, predominaram células uniformes, redondas a ovais, com citoplasma abundante, núcleo redondo a oval, aspecto homogêneo basofílico, nucléolo não-visível e ausência de figuras mitóticas. Nos mastocitomas de grau II, as células freqüentemente apresentaram anisocitose, pleomorfismo ou uniformidade; com citoplasma moderado a escasso; núcleo com anisocariose ou redondo a oval, aspecto predominantemente vesicular com um nucléolo visível e uma figura mitótica. Nos mastocitomas de grau III, todas as células apresentaram anisocitose, anisocariose e pleomorfismo, por vezes associadas a células multinucleadas. Um ou mais nucléolos foram visíveis com média de quatro figuras mitóticas. Os mesmos critérios são usados atualmente com resultados semelhantes na distribuição dos graus. (GOLDSCHMIDT; HENDRICK, 2002).

### **DIAGNÓSTICO**

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) trata-se de um método seguro que permite o diagnóstico do mastocitoma canino. No entanto, a histopatologia faz-se imperativa para a determinação do grau histológico da neoplasia e, conseqüentemente, para o delineamento adequado do tratamento, possibilitando o aumento da sobrevida. (FURLANI *et al.*, 2008).

A PAAF é de fácil realização, pouco traumática, podendo ser realizada com o paciente sem sedação e sem causar agressão ao processo neoplásico, o que poderia provocar sua disseminação. (FOX, 1998).

A técnica auxilia bastante no diagnóstico definitivo das neoplasias de células redondas pelo fato de esses tumores apresentarem modelos histológicos freqüentemente semelhantes. (DUNCAN e PRASSE, 1979).

Histologicamente, os mastocitomas caracterizam-se por uma proliferação difusa a multinodular de mastócitos. Achados freqüentes nos mastocitomas caninos incluem eosinofilia tecidual, áreas focais de degeneração colágena e uma variedade de lesões vasculares (hialinização, degeneração fibrinóide e vasculite eosinofílica). (SCOTT *et al.*, 1996).

A biópsia de tecido é necessária para o diagnóstico definitivo e graduação do tumor. A ultrassonografia é útil para avaliação de metástase em víscera (fígado, baço) em cães com tumores de graduação alta. A radiografia abdominal pode revelar esplenomegalia em gatos com tumor esplênico e cães com mastocitose sistêmica. (RHODES, 2005).

## TRATAMENTO

A busca de um protocolo terapêutico adequado para o tratamento dos mastocitomas caninos tem sido um dos principais objetivos da oncologia veterinária. (MERLO, 2006).

MTCs podem ser tratados com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou a combinação dos três. (SCOTT *et al.*, 1996). O procedimento cirúrgico com amplas margens cirúrgicas é recomendado para mastocitomas localizados. (VAIL, 1996; SHAW e IHLE, 1999).

A radioterapia é utilizada em mastocitomas com excisão incompleta, recorrente e com metástases nos linfonodos regionais. (FRIMBERGER *et al.*, 1997).

Os agentes quimioterápicos, principalmente glicocorticóides, são utilizados para tratar mastocitomas sistêmicos ou quando não é possível realizar a ressecção dos mesmos. (O'KEEFE, 1990).

A escolha de tratamento vai depender das condições do paciente além de fatores como classificação histológica, estadió clínico e grau do tumor. (VAIL, 1996).

O tratamento de eleição para massas solitárias e bem delimitadas é a cirurgia, esta realizada com amplas margens cirúrgicas, no mínimo de 3cm nas laterais e em profundidade. (FOX, 1998).

Alguns autores recomendam ampliar a margem para 5cm se a zona de localização do tumor permitir. (FRIMBERGER *et al.*, 1997).

Com cirurgias conservadoras, mais de 50% dos mastocitomas de grau II apresentam recidivas. (LENORE, D.; DELPRAT, C., 2004).

Com cirurgias agressivas o índice de recidivas alcança 30% dos casos (LEMARIÉ *et al.*, 1995; OGILVIE ; MOORE, 1995). É recomendada intervenção imediata caso as margens cirúrgicas da lesão mostrem infiltração após a avaliação histopatológica. (ROGERS, 1996).

Em casos de mastocitoma de grau II ou de diferenciação intermediária, é recomendada a utilização de radioterapia quando não for possível a extirpação completa. (FRIMBERGER *et al.*, 1997).

Segundo Lenore e Delprat (2004), o procedimento cirúrgico, associado ou não a radioterapia, é totalmente inadequado, para o tratamento de tumores de grau III, que deve ser considerado como extremamente agressivo. A sobrevida média dos casos tratados somente com cirurgia é de 13 semanas. Em mastocitomas múltiplos, disseminados, em casos de neoplasia sistêmica, tumores não operáveis e tumores anaplásicos extirpados, recomenda-se o uso de quimioterapia sistêmica. (OGILVIE ; MOORE, 1995; ROGERS, 1993).

A quimioterapia deve ser utilizada no tratamento dos mastocitomas cutâneos do cão de grau III, dos de grau II com prognóstico desfavorável e nos casos de metástases evidentes. (LENORE; DELPRAT, 2004).

Os corticóides são os fármacos que tem demonstrado maior eficácia no tratamento dos mastocitomas (Tabela 1). (LEMARIÉ *et al.*, 1995; OGILVIE ; MOORE, 1995).

A maior parte dos animais obtém uma resposta inicial positiva sendo uma boa alternativa de tratamento nos casos de mastocitomas de grande tamanho. Recomenda-se o uso de prednisona durante 10 a 15 dias para diminuir o tamanho do tumor e realizar o procedimento cirúrgico com abordagem mais segura. (MERLO, 2006).

Outros protocolos quimioterápicos sugerem o emprego de vinblastina, ciclofosfamida, hidroxiurea ou lomustina combinados com a prednisona. (GERRITSEN *et al.*, 1998; TYLER *et al.*, 1999).



**Tabela 1.** Protocolo quimioterápico para o tratamento de mastocitomas.

Fármaco		Dose
Prednisona	Protocolo A	50mg/ m <sup>2</sup> / q24h (VO), por 7 dias. 20mg/ m <sup>2</sup> / q48h
	Protocolo B	2mg/ kg/ q24h (VO), por 7 dias. 1mg/ kg/ q24h (VO), por 7 dias. 0,5mg/ kg/ q24h (VO), por 14 dias.
	Protocolo C	40 mg/ m <sup>2</sup> / q24h (VO), por 7 dias. 20mg/ m <sup>2</sup> / q24h (VO), por 14 dias. 20mg/ m <sup>2</sup> / q48h (VO), por 14 dias. 10mg/ m <sup>2</sup> / q48h (VO), por 6 meses.
Prednisona + vinblastina		Prednisona: 2mg/ kg/ q24h (VO). Distribuição gradual em 12 a 26 semanas.  Vinblastina: 2mg/ m <sup>2</sup> / semana (IV) durante 4 semanas e em semanas alternadas o resto do tratamento
Clorambucil		0,2 mg/ kg/ q24h (VO) durante 10 dias; 0,1 mg/ kg/ q24h

Fonte: DIAS, M.F.; **Estudo da Aplicabilidade de Critérios Morfológicos e Morfométricos para a Graduação de Mastocitomas Cutâneos Caninos**. 2007. 57p. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Pelotas.

O diagnóstico precoce aumenta as chances de sucesso no tratamento do mastocitoma sendo possível a remoção cirúrgica total do tumor e o sucesso na cura, associado ou não a quimioterapia. O pleomorfismo celular é um parâmetro importante, sendo observados nos mastocitomas de grau I células predominantemente redondas e um aumento no número de amostras apresentando pleomorfismo conforme o aumento do grau de malignidade. A avaliação de AgNOR é um parâmetro mais fidedigno quando comparada a avaliação do padrão nucleolar em HE. (PATNAIK *et al.*, 1984; VAIL, 1996).

## CONCLUSÃO

O método de rotina de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), incorporada aos esfregaços citológicos corados de forma convencional demonstrou eficácia no diagnóstico de mastocitoma cutâneo no cão. Foi possível estabelecer o grau do tumor seguindo a classificação adaptada por Torres Neto (2008) de Patnaik *et al.* (1984). Há várias opções de tratamento, pelo qual, o mais indicado é a remoção cirúrgica total da neoplasia respeitando as margens de segurança adequadas quando possíveis e a associação de quimioterápicos, para auxiliar na diminuição dos

nódulos e no auxílio de evitar recidivas. Dessa forma, realizando o diagnóstico conclusivo através do exame histopatológico da neoplasia.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1998.

COUTO GC. Mast cell tumors in dogs. 56° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC, Rimini, Italy, 2007.

DIAS, M.F.; **Estudo da Aplicabilidade de Critérios Morfológicos e Morfométricos para a Graduação de Mastocitomas Cutâneos Caninos**. 2007. 57p. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Pelotas.

DUNCAN, J. R.; PRASSE, K. W. Cytology of canine cutaneous round cell tumors. **Vet. Pathol.**, v.16, p.673-679, 1979.

FOX, L. E. Mast cell tumors. In: MORRISON, W.B. (Ed.). **Cancer in dogs and cats medical and surgical management**. 1.ed. Philadelphia: Lippincott Williams ; Wilkins, 1998. Cap.30, p.479-488.

FRIMBERGER, A.E.; MOORE, A.S.; LaRUE, S.M.; GLIATTO, J.M.; BENGSTON, A.E. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog; 37 cases (1989-1993). **Journal of the American animal Hospital Association**, v.33, p.320-324, 1997.

FURLANI, J. M. et al. Mastocitoma Canino: Estudo retrospectivo. **Ciência Animal Brasileira**, v.9, n.1, p. 242-50, jan/mar. 2008.

GERRITSEN, R.J.; TESKE, E.; KRAUS, J.S.; RUTTERMAN, G.R. Multiagent chemotherapy for mast cell tumors in the dog. **Veterinary Quality**, v. 20, p. 28-31, 1998.

GOLDSCHMIDT, M.H. ; HENDRICK, M.J. **Tumors of the Skin and Soft Tissues**. In: MEUTEN, D.J. Tumors in Domestic Animals. 4 ed. Iowa. Iowa State Press. 2002. p. 105-107.

HAYASHI, H. WU ; INOUE, M. Immunohistochemical Expression of p21 Canine Cutaneous MAST Cell Tumors and Histiocytomas. **Veterinary Pathology**, v. 41, p. 296-299. 2004.

HOSPITAL VETERINÁRIO DO PORTO. Mastocitoma/Oncologia. Disponível em: <<http://www.hospvetporto.pt/artigos/detalhe/52>> Acesso em: 23 jan. 2006.

I-LAVALLE, G. E., CARNEIRO, R.A. ; PEREIRA, L.C. Punção Aspirativa por Agulha Fina para Diagnóstico de Mastocitoma em Cães. **Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.55, n. 4, Aug, 2003.

JOHNSON, T.O., SCHULMAN, F.Y., LIPSCOMB, T.P. ; YANTIS, L.D. Histopathology And Biologic Behavior of Pelomorphic Cutaneous Mast Cell Tumors in Fifteen Cats. **Veterinary Pathology**, v. 39, p. 452-457. 2002.

LEMARIÉ, J.R.; LEMARIÉ, L.S.; HEDLUND, S.C. Mast cell tumors: Clinical management. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.17, n.9, p1085-1101, 1995.

LENORE, D.; DELPRAT, C. **Quimioterapia anticancerígena**. São Paulo: Roca, 2004.

LONDON, C.; SÉGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **Vet Clin North Pract.**,v. 33, n. 3, p. 473-89, 2003.

MACY, D.W. Canine and feline mast cell tumors. In: KAL KAN SYMPOSIUM,10, 1986 **Proceedings**, p.101-111, 1989.

MERLO, E. M. Mastocitoma Cutâneo Canino: Un Reto Para El Veterinário. **Profesión Veterinaria**, año 12 n. 47, mayo-junio 2000. Disponível em: <[http://www.colvet.es/Madrid/revista/may\\_jun\\_00/casoclinico.htm](http://www.colvet.es/Madrid/revista/may_jun_00/casoclinico.htm)> Acesso em: 23 jan. 2006.

MILLER, D.M. The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. **J. Vet. Diagn. Invest.**, v.7, p.360-363, 1995.

MODIANO, J. F.; BREEN, M. The etiology of cancer. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow. MacEwen's small animal clinical oncology**. 4. ed. St. Louis, Saunders Elsevier, 2007. p. 3-30.

NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 901-902.

OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. Managing the veterinary câncer patient. **Veterinary Learning System**, Treton (NJ) p. 503-510, 1995.

O'KEEFE D.A. Canine mast cell tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. V.20, n.4, p.1105-1115, 1990.

PATNAIK AK EHLER WJ MACEWEN EJ. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet. Pathol.*, v.21, p. 469-474, 1984.

RECH, R.R., GRAÇA, D.L., KOMMERS, G.D., SALLIS, E.S.V., RAFFI, M.B. ; GARMATZ, S.L. Mastocitoma Cutâneo Canino. Estudo de 45 casos. **Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 56, n. 4, p. 441-448. 2004.

REGUERA, M.J.; RABANAL, R.M.; PUIGDEMONT, A. et al. Canine mast cell tumors express stem cell factor receptor. **Am. J. Dermatol.**, v.22, p.49-54, 2000.  
RECH et al. Mastocitoma cutâneo canino. Estudo de 45 casos **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.56, n.4, p.441-448, 2004.

RHODES, K. H. **Dermatologia de pequenos animais – Consulta veterinária em 5 minutos**. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

ROGERS, K.S. Common question about diagnosing and treating canine mast cell tumors. **Veterinary Medicine**, v.88, p.246-250, 1993.

ROGERS, K.S. Mast cell tumors: dilemmas of diagnosis and treatment. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, n.1, p.87-102, 1996.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Dermatologia de pequenos animais**. 5 ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996.

SHAW, D. H.; IHLE, S. L. **Medicina Interna de pequenos animais**. Porto Alegre: Artmed, 1999.

SUEIRO, F. A. R., DALECK, C. R., ALESSI, A. C. Ultra-estrutura dos Mastócitos de Diferentes Tipos Histológicos de Mastocitoma em Cães. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n.3, p.255-258. 2002.

THAMM, D.H; VAIL, D.M. Mastcelltumors. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Withrow;MacEwen's Small animal clinical oncology**. 4th ed. St. Louis: SaundersElsevier, 2007. Cap.19, p.402-424.

TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. J. **Consulta Veterinária em 5 minutos**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2003.

TORRES NETO, R. **Mastocitoma cutâneo canino: Aspectos clínico, citopatológico, morfométrico e imunocitoquímico**. 2008. 93f. Tese (doutorado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

TURIN, L.; ACOCELLA, F.; STEFANELLO, D.; OSELIERO, A.; FONDRINI, D.; BRIZZOLA, S.; RIVA, F. Expression of c-KIT proto-oncogene in canine mastocytoma: a kinetic study using real-time polymerase chain reaction. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 18, n. 4, p. 343-349, Jul. 2006.

TYLER, R.D.; COWELL, R.L.; MEINKOTH J.H. Cutaneous and subcutaneous lesions. In: Cowell, R.L.; Tyler, R.D.; Meinkoth, J.H. (ed): **Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat**. Mosby, San Luis. P. 20-51, 1999.

VAIL, D.M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. (Eds.). **Small animal clinical oncology**. 2.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996. 589p. Cap.16, p.192-210.

WEBSTER, J. D., YUZBASIYAN-GURKAN, V.; MILLER, R. A.; KANEEFE, B.; KIUPEL, M. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. **Veterinary Pathology**, vol. 44, n. 3, p. 298-308, May. 2007.

ZEMKE, D.; YAMINI, B.; YUZBASİYANGURKAN, V. Mutations in the juxtamembrane domain of *c-KIT* are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. **Vet. Pathol.**, v.39, p.529-535, 2002.